

## Nés pour sentir ?

Samuel Bernard  
Université de Lyon  
CNRS UMR 5208  
Université Lyon 1  
Institut Camille Jordan  
43 bd du 11 novembre 1918  
F-69622 Villeurbanne cedex  
France  
bernard@math.univ-lyon1.fr

Est-ce que de nouveaux neurones sont formés au cours de la vie dans le bulbe olfactif humain ? Non, selon une étude menée par Kirsty Spalding et Jonas Frisén, de l'Institut Karolinska à Stockholm. Dans l'étude, parue récemment dans la revue *Neuron*, Bergmann *et al.* (1) montrent que les neurones du bulbe olfactif humain sont aussi âgés que l'individu. Chez les mammifères, deux régions du cerveau, l'hippocampe et le bulbe olfactif, possèdent la capacité de former de nouveaux neurones à l'âge adulte (2,3). Les jeunes neurones proviennent de deux zones germinatives riches en cellules souches neuronales : la zone sous-granulaire (ZSG) du gyrus denté dans l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire (ZSV) le long des ventricules cérébraux. La ZSV contient des cellules souches neuronales qui se différencient en neuroblastes pour ensuite migrer vers le bulbe olfactif tout au long de la vie (4). La neurogenèse du bulbe olfactif a été démontrée chez les rongeurs et les primates. Cependant, chez l'humain, la migration des neurones vers le bulbe olfactif décline abruptement durant la petite enfance (5,6), et il n'est pas clair à quel point la neurogenèse du bulbe olfactif persiste chez l'adulte.

La présence de neuroblastes ne suffit pas à quantifier le rythme d'intégration des neurones dans le bulbe olfactif. La différenciation des neuroblastes peut se solder par une neurogenèse transitoire et un renouvellement faible (Figure 1A), ou une intégration stable des neurones et un renouvellement important (Figure 1B). Pour quantifier le renouvellement, il convient plutôt de caractériser l'âge de tous les neurones matures. En 2005, Spalding *et al.* avaient développé une technique pour déterminer l'âge d'un tissu exploitant la présence dans l'ADN génomique de carbone-14 (<sup>14</sup>C) dérivé des essais nucléaires effectués durant la guerre froide (7). Les essais de surface effectués avant le traité d'interdiction partiel de 1963 ont causé une augmentation marquée du niveau de <sup>14</sup>C atmosphérique. Depuis le traité, le niveau a diminué continuellement, par diffusion dans le biotope. Ce carbone entre dans la chaîne alimentaire par photosynthèse et le niveau de <sup>14</sup>C dans le corps mime fidèlement celui de l'atmosphère. Comme l'ADN est une molécule stable après la dernière division cellulaire, on peut déterminer l'âge d'une population de cellules d'un sujet en comparant les niveaux de <sup>14</sup>C dans l'ADN et dans l'atmosphère depuis la naissance du sujet.

Cette technique de datation a été utilisée par Bergmann *et al.* pour dater l'âge des neurones du bulbe olfactif chez l'humain. Lorsque toutes les cellules du tissu sont jeunes, le niveau de <sup>14</sup>C mesuré est similaire à celui de l'atmosphère à la date de collection du tissu. On parle d'un tissu à renouvellement rapide. Par contre, si les cellules sont presque aussi vieilles que le sujet, le niveau de <sup>14</sup>C mesuré est similaire à celui de l'atmosphère à la naissance du sujet (Figure 2A). On parle d'un tissu à renouvellement lent.

Bergmann *et al.* ont mesuré les niveaux de  $^{14}\text{C}$  dans l'ADN génomique de neurones et de cellules non-neuronales du bulbe olfactif, sur plusieurs sujets humains post-mortem. Les neurones isolés du bulbe olfactif montrent un niveau de  $^{14}\text{C}$  identique au niveau atmosphérique à la naissance, ce qui suggère que, s'il existe, le renouvellement est très lent. À l'opposé, les cellules non-neuronales du bulbe olfactif montrent un niveau de  $^{14}\text{C}$  différent de celui à la naissance, indiquant un renouvellement cellulaire. La comparaison des niveaux de  $^{14}\text{C}$  ne permet pas de quantifier directement les taux de renouvellement. Le niveau de  $^{14}\text{C}$  mesuré est une moyenne d'une population possiblement hétérogène en âge, reflétant la démographie du tissu. Pour explorer les différents scénarios d'évolution démographique du bulbe olfactif, Bergmann *et al.* ont utilisé un ensemble de modèles mathématiques de populations cellulaires décrivant la naissance, le vieillissement et la disparition des cellules (8,9).

Dans le scénario le plus simple, le tissu est formé durant le développement et est renouvelé à un taux constant après la naissance. Le seul paramètre caractérisant ce modèle, le taux de renouvellement, correspond à la fraction de cellules mortes et remplacées chaque année. Comme le renouvellement est ininterrompu à partir de la naissance, il faut calculer la moyenne entre les niveaux de  $^{14}\text{C}$  des cellules survivant depuis la naissance et des nouvelles cellules accumulées à chaque année de vie (Figure 2B). Le résultat est le niveau moyen de  $^{14}\text{C}$  dans une population contenant des jeunes et des vieilles cellules. En ajustant le modèle aux cellules non-neuronales, on trouve un taux de renouvellement de 2.0 – 3.4% par an. Ce taux de renouvellement représente une moyenne, qui peut varier entre les différents types de cellules non-neuronales.

Quand le scénario de renouvellement constant est appliqué aux neurones, le taux de renouvellement obtenu est minuscule, de l'ordre de  $0.008\% \pm 0.08\%$  par an. Cela correspond à moins de 1% de nouveaux neurones sur toute une vie ! Sachant que le taux de renouvellement pourrait atteindre 50% par an chez les rongeurs (3), la différence est énorme. La variabilité du taux de renouvellement est grande (écart-type de 0.08% par an), et il se peut que la neurogenèse soit plus importante chez certains sujets. Quand le scénario de renouvellement constant est ajusté pour chaque sujet individuellement, le résultat est le même : la neurogenèse est au plus transitoire. Il se peut aussi que la neurogenèse varie avec l'âge du sujet. D'autres scénarios décrivant des évolutions temporelles plus complexes, comme un déclin de la neurogenèse à l'âge adulte, ont été testés et donnent des résultats similaires. Même si de nouveaux neurones sont produits chez l'humain, ils ne s'intègrent pas durablement dans le bulbe olfactif. Ces résultats sont cohérents avec les études récentes indiquant une faible migration de neurones vers le bulbe olfactif passé la petite enfance (5,6).

Chez les rongeurs, les neurones nouveau-nés du bulbe olfactif intègrent les réseaux synaptiques et participent à des fonctions complexes comme la mémoire olfactive, la discrimination d'odeur et les interactions sociales (10). L'absence d'une telle neurogenèse chez l'humain soulève le problème de savoir si ces fonctions sont régulées par des mécanismes conceptuellement différents ou si le rôle limité de l'olfaction chez l'humain est causé par le manque de plasticité du bulbe olfactif. Les sommeliers et autres nez pourront peut-être apporter une partie de la solution.

### Figure 1

La capacité des cellules nouvellement formées à intégrer le tissu de façon stable affecte drastiquement l'âge moyen du tissu.

**A** L'intégration transitoire donne un âge moyen élevé et un renouvellement lent.

**B** L'intégration stable donne un âge moyen réduit et un renouvellement rapide.

### Figure 2

**A** Étapes de datation d'un échantillon sur la courbe de  $^{14}\text{C}$  atmosphérique (courbe bleue). Pour un sujet né en 1969 (ligne pointillée verticale), le niveau de  $^{14}\text{C}$ , exprimé en fraction carbone moderne, (1) est rapporté sur la courbe de carbone atmosphérique (2). L'année correspondant à ce niveau est 1979 (3). Pour un sujet né avant 1963 (ligne solide verticale), le niveau de carbone ne peut pas être rapportée sur la courbe de façon unique, mais un niveau plus élevé que le niveau atmosphérique indique un renouvellement cellulaire (a).

**B** Exemple de datation avec renouvellement constant, avec moyenne des niveaux de  $^{14}\text{C}$  (courbe bleue, axe de gauche) pondérée par la fraction (densité) du nombre de cellules nées chaque année (courbe rouge, axe de droite). Pour un sujet né en 1969, avec un renouvellement de 5% par an et échantillonné en 2004, le niveau moyen de  $^{14}\text{C}$  dans l'ADN sera de 1.24, correspondant au niveau atmosphérique en 1982 (1). Le modèle de renouvellement constant donne une information plus précise : l'âge moyen des cellules est de 16.5 ans, pour une date de naissance moyenne en 1988 (2).

Figure 1

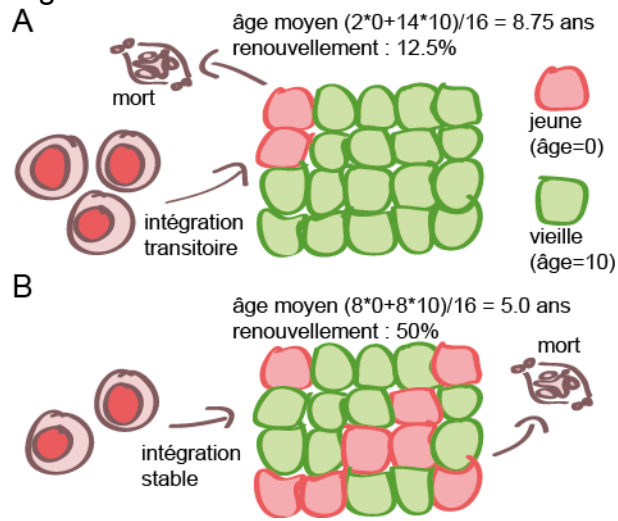
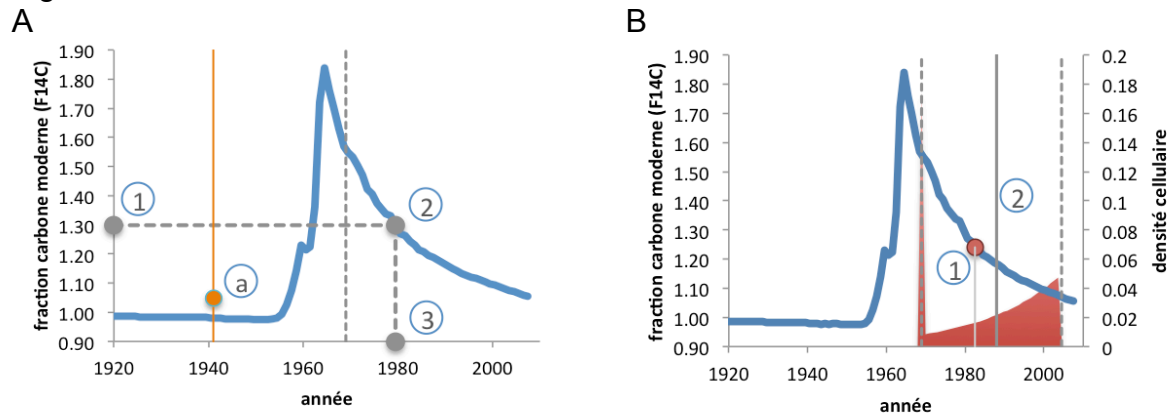


Figure 2



## Références :

1. Bergmann O, Liebl J, Bernard S, et al. The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron*. 2012; 74:634-639.
2. Kornack DR, Rakic P. The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:4752-7.
3. Imayoshi I, Sakamoto M, Ohtsuka T, et al. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat Neurosci*. 2008; 11:1153-61.
4. de Chevigny A, Lledo P-M. La neurogenèse bulbaire et son impact neurologique. *Med Sci (Paris)*. 2006; 22:607-13.
5. Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, et al. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*. 2011; 478:382-6.
6. Wang C, Liu F, Liu Y-Y, et al. Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res*. 2011; 21:1534-50.
7. Spalding KL, Bhardwaj RD, Buchholz BA, Druid H, Frisén J. Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell*. 2005;122:133-43.
8. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009; 324:98-102.
9. Bernard S, Frisén J, Spalding KL. A mathematical model for the interpretation of nuclear bomb test derived incorporation in biological systems. *Nucl. Instr. and Meth. B* 2010; 268:1295-1298.
10. Lazarini F, Lledo P-M. Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci*. 2011;34:20-30.